

IMPROVING METHOD FOR ABSORBABILITY OF SLIGHTLY SOLUBLE DRUG

Publication number: JP57026615 (A)

Also published as:

Publication date: 1982-02-12

JP1006174 (B)

Inventor(s): KIKAZAWA KAZUO; MARUYAMA KOUICHI; WATANABE KAZUO; TANAKA JIYUN; KOYAMA OSAMU +

JP1586708 (C)

Applicant(s): GRELAN PHARMACEUTICAL CO +

Classification:

- **International:** A61K47/42; A61K9/14; A61K47/00; A61K47/42; A61K9/14; A61K47/00; (IPC1-7): A61K9/14; A61K47/00

- **European:**

Application number: JP19800099797 19800723

Priority number(s): JP19800099797 19800723

Abstract of JP 57026615 (A)

PURPOSE: To increase the dissolution rate of a slightly soluble drug and improve the absorption and the bioavailability, by adding a soluble protein to the slightly soluble drug, and pulverizing the protein and the drug simultaneously. CONSTITUTION: A soluble protein is added to a slightly soluble drug, e.g. phenytoin, sulfisoxasole or phenacetin, and both are pulverized simultaneously. Gelatin, lysozyme or albumin may be preferred as the protein. A hydrophilic high polymer, e.g. polyvinylpyrrolidone or methyl cellulose, is added and pulverized simultaneously to further improve the dissolution rate of the drug. The resultant pulverized substance is then formulated into a powder, granule, tablet or suppository and used. The dissolution rate of the drug is remarkably improved compared with that of the individual drug, and improved drug effect can be produced even in a small amount of the drug.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
⑪ 公開特許公報 (A) 昭57-26615

⑫ Int. Cl.³
 A 61 K 9/14
 // A 61 K 47/00

識別記号

厅内整理番号
 7057-4C
 7057-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)2月12日
 発明の数 2
 審査請求 未請求

(全 9 頁)

④ 難溶性薬物の吸収性改善方法

② 特 願 昭55-99797

② 出 願 昭55(1980)7月23日

⑦ 発明者 気賀沢和雄
 東京都世田谷区野沢4-15-7
 -701

⑦ 発明者 丸山孝一
 町田市鶴川5-6-2-6-50
 3

⑦ 発明者 渡部一夫

川崎市幸区戸手2-3-2

⑦ 発明者 田中淳

多摩市落合4-2-3-403

⑦ 発明者 小山修
 多摩市落合3-2-11-407

⑪ 出願人 グレラン製薬株式会社
 東京都世田谷区野沢三丁目3番
 9号

⑦ 代理 人 弁理士 草間攻

明 講 書

1. 発明の名称

難溶性薬物の吸収性改善方法

2. 特許請求の範囲

- (1) 難溶性薬物に可溶性蛋白質を添加して共粉砕することを特徴とする医薬品の処理方法。
- (2) 可溶性蛋白質がゼラチンである特許請求の範囲第1項に記載の医薬品の処理方法。
- (3) 可溶性蛋白質がリソチームである特許請求の範囲第1項に記載の医薬品の処理方法。
- (4) 可溶性蛋白質がアルブミンである特許請求の範囲第1項に記載の医薬品の処理方法。
- (5) 難溶性薬物に可溶性蛋白質と親水性高分子物質を添加して共粉砕することを特徴とする医薬品の処理方法。
- (6) 可溶性蛋白質がゼラチン、リソチームあるいはアルブミンである特許請求の範囲第5項に記載の医薬品の処理方法。

(7) 親水性高分子物質がポリビニルピロリドンあるいはメチルセルロースである特許請求の範囲第5項に記載の医薬品の処理方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は可溶性蛋白質を用い、難溶性薬物の溶出速度を改善向上させることにより、その薬物の吸収改善、 bioavailability (生物学利用能) の改善を行なう処理方法に係り、さらには、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、塗剤、シロップ剤等の製剤の溶出速度を向上させ、 bioavailability を改善した製剤の製造方法に関するものである。

従来より、医薬品の消化管における吸収は、 制劑により大きく影響される場合が多い。実際に医薬品を投与した場合、薬効発現の程度あるいは薬効発現開始時間が吸収によって支配されるのは、その医薬品の溶解性に問題のある場合が極めて多い。このような例は、各種の難溶性薬物、すなわち溶解性による血中濃度の高まり

が吸収過程の律速段階になり得るような薬物についてでは、その溶解性を改善することにより吸収に大きな差がでてくることがみられる。そのために、難溶性薬物の溶解性を改善する手段、すなわち溶解速度を増加せしめるために、結晶粒子を微細化したり、あるいは溶解しやすい水溶性の塩の形に轉換する方法がとられているが、これらの方針では溶解速度の増加に限界があり、充分なものではなかった。

最近に至り、難溶性薬物の溶解速度を増加せしめるために β -1,4-グルカン（以下、結晶セルロースといふ）と共に粉碎し、非晶化することにより溶解速度を増加せしめる例もなされている（特開昭51-32719）。

本発明者は、難溶性薬物の溶解速度を増加させるべく種々検討した結果、可溶性蛋白質を用い粉碎することにより溶解速度に著しい増加効果がみられるとともに、生物学的利用能を改善することを見出し本発明を完成させた。

その詳細を述べれば、難溶性薬物として知ら

共粉体物は、フェニトインの溶解速度を増加することが認められたが、とりわけセラチン、リゾチーム、アルブミン等の可溶性蛋白質に著しい溶解速度の増加する効果が認められることが判明した。

その具体例として、フェニトイインおよび可溶性蛋白質の一つであるゼラチンとの共粉体による溶解速度の変化を図示した第1図および第2図をもって説明すると、(1)はフェニトイイン单独粉体物の日本薬局方第Ⅱ液(No.7.5.)および第Ⅰ液(No.1.2.)に対する溶解速度曲線であり、(2)は従来より知られている結晶セルロース9重量部とフェニトイイン1重量部の共粉体物、(3)は本発明のゼラチン9重量部とフェニトイイン1重量部の共粉体物(ゼラチンの精製方法の違いによりA,Bの2種類が存在する)、さらに(4)はゼラチン9重量部とフェニトイイン3重量部との共粉体物のそれぞれの溶解速度曲線である。その図より明らかなる如く、第Ⅰ液および第Ⅱ液へのフェニトイインの溶解速度は、

特兩昭57- 26615 (2)

れる被てんかん薬であるフェニトイインを例とすれば、その1重量部に対し各種の物質を1重量部添加し、共粉砕を行ない、再られた共粉砕物の溶解速度を測定した。各種添加物質としては、可溶性蛋白質としてゼラチン、リゾチーム、アルブミン、脱脂粉乳を選択し、他に同様の効果を発現する可能性もある物質として結晶セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、サイクロデキストリン、デキストリン、トウモロコシデンプン、ポリビニルビロリドン、ポリエチレン、グリコール、マンニトール、シガラム防護エスチル、酒石酸、クエン酸、フマダ酸、尿素、グリシン等を用い共粉砕物の溶解速度の比較検討を行なった。

その結果、フェニトイソ单糖の粉碎物に比べ、ゼラチン、リゾチーム、アルブミン、結晶セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、サイクロデキストリン、ポリビニルビロリドン、ポリエチレングリコールとの

フェニトイイン単独投与物に比しゼラチンとフェニトイインの共粉物が著しく速やかであることが理解される。

このような溶解速度の増加現象はフェニトイシンのみならず、他の難溶性薬物においても同様であり、例えば他の難溶性薬物としてはスルフィソキサザール、フェナセチン、アミノビリン、フェノバルビタール、バルビタール、セコバルビタール、グリセオフタルビン、クロラムフェニコール、ブレドニゾロン等の薬物が挙げられ、いずれも可溶性蛋白質との共粉砕物がフェニトイシンの共粉砕物と同様に溶解速度を向上させることが判明した。さらに、新規創炎鎮痛剤として効果が期待される3-メチル-3-[4-(1-オキソ-2-イソインドリニル)フェニル]ビルビン酸アミドについても同様に可溶性蛋白質との共粉砕物により溶解速度の著しい改善が認められた。

次に、難溶性薬物の溶解速度の向上は、薬物の吸收、生物学的利用能を改善することは知ら

特開昭57-26615(3)

従って、従来吸収の悪さから高用量の薬物を必要としていた場合であっても、本発明の処理手段を用いることにより、低用量で同様の薬効が期待し得るという優れた利点がある。

本発明でいう可溶性蛋白質とは、水溶性蛋白質と同様であり、そのような蛋白質ならば任意に使用し得るが、とりわけゼラチン、リゾチーム、アルブミン、カゼイン、脱脂粉乳等の蛋白質が好ましい。ここでいうゼラチンとは、動物の骨、皮膚、じん帯または腱を膜またはアルカリ処理して得られる粗コラーゲンを水で加熱抽出して製したものであり、医薬品の製剤材料として許容できるものであればいずれのものでもよい。なお本明細書においては、ゼラチンの処理手段の相違により、アルカリ処理したものとゼラチノン、酸処理したものをゼラチノンとしである。また、リゾチーム、アルブミンは卵白由來のものが良く知られ、リゾチームに関してはその塩の形すなわち塩化リゾチームとして用いることもできる。さらに食品として汎用され

れているが、本発明の難溶性薬物と可溶性蛋白質との共粉砕物についても吸収および生物学的利用能の改善が認められることを確認した。すなわち、難溶性薬物としてのフェニトイン单独、可溶性蛋白質としてのゼラチンと1重量部：9重量部、1重量部：4重量部の共粉砕物2種類、さらに結晶セルロースとの1重量部：9重量部の共粉砕物の計4種類の検体を用い、大に経口投与後フェニトインの血清中の濃度を測定した。その結果を第6図に示した。因からも明らかかな如く、共粉砕物の投与後の吸収速度は、フェニトイン単独に比し著しく増大し、なかでもゼラチンとの共粉砕物が最も良好な結果を示している。また、最高血中濃度値に達する時間も良好なもので、生体内においてすみやかに効果の発現が期待される。このゼラチンとの共粉砕物は、従来知られていた結晶セルロースとの共粉砕物に比較し、血中濃度値において約2倍程度の値を示しており、本発明方法により得られる共粉砕物の効果は特に優れたものといえる。

る医薬品で可溶性蛋白質を含有する、例えば脱脂粉乳等は賦形剤としても好ましい。

本発明で用いられる難溶性薬物と可溶性蛋白質との混合比率の変化にともなう溶解速度の差については以下のとおりである。すなわち、可溶性蛋白質としてゼラチン、難溶性薬物としてフェニトインを用い、フェニトインの含量を5%，10%，20%，30%，40%，50%，75%になるように調整して共粉砕処理を行なったところ、表1の結果を得た。

表1 各種混合比率による溶解速度の変化

混合比	フェニトイン(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
ゼラチン(%)	95	90	80	70	60	50	25	0	
フェニトイン含量(%)	5	10	20	30	40	50	75	100	
溶解時間	7.5分	97	96	31	26	19	12	6	1
	1.5分	97	98	38	29	24	18	7	4
	3.0分	99	99	52	35	31	21	14	6
	6.0分	100	100	54	39	35	26	23	22
	9.0分	100	100	58	43	38	31	30	28
	12.0分	100	100	61	47	40	37	35	34

溶解量(%)

その結果より明らかかな如く、フェニトインの含量が5%と10%までの溶解速度には殆んど差はなく、明らかにフェニトインの单独粉砕物に比べて著しく高い溶解度を示した。フェニトインの含量が10%より多いものについては、ゼラチンとの共粉砕効果が減少していく傾向が観察されたが、フェニトイン単独粉砕物に比べて高い溶解度を示した。同様のことが他の可溶性蛋白質においても観察され、塩化リゾチームとの結果は表2の如くである。

表2 各種混合比率による溶解速度変化

混合比	フェニトイン(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
塩化リゾチーム(%)	95	90	80	70	60	50	25	0	
フェニトイン含量(%)	5	10	20	30	40	50	75	100	
溶解時間	7.5分	100	100	78	65	54	50	31	1
	1.5分	100	100	85	72	59	53	35	4
	3.0分	100	100	91	78	63	57	37	6
	6.0分	100	100	95	81	65	61	38	22
	9.0分	100	100	95	82	67	62	38	28
	12.0分	100	100	96	84	68	62	39	34

溶解量(%)

溶解速度の促進効果をどの程度にするかによって、混合比率を適宜選択し得ることになる。

可溶性蛋白質との共粉砕物について、単独粉砕物と異なり粉砕により粒子の微細化された蛋白質粉粒体が、可溶性蛋白質との相互作用により、蛋白質粉粒体の再凝聚が阻害され、微細化、非晶化が促進されるためと推察される。この点に關し、ゼラチンとフェニトイン、MIPそれぞれの共粉砕物において、フェニトイン、MIPの含量が10%以内のものについてはX線回折によって非晶化が確認され、あわせて溶解速度も著しく促進されている。この共粉砕物においては示差走査熱量計の測定ですでにフェニトインあるいはMIP固有の融解温度吸熱ピークが消失している事実を考えれば、單に混合した物質と共粉砕した処理物の間隔は物理化学上明確な差異があり、溶解速度上に影響を与えるものといえる。ただ、フェニトインの含量が増加すると溶解速度にそれはどの期待効果が認められなかつたのは、可溶性蛋白質の量に対する感

さらに他の難溶性薬物として新規消炎鎮痛剤として効果が期待される3-メチル-3-[4-(1-オキソ-2-イソイントリニル)フェニル]ビルビン酸アミド(以下MIPと略記する)に対する可溶性蛋白質としてのゼラチンの混合比における溶解速度は表3のようになる。

表3 各種混合比率による溶解速度変化

混合比 MIP (%)	5	10	20	30	40	50	75	100
ゼラチン (%)	95	90	80	70	60	50	25	0
MIP 含量 (%)	5	10	20	30	40	50	75	100
溶解時間 7.5分	49	48	8	7	5	4	2	0.8
15分	52	50	11	10	7	6	3	0.8
30分	50	45	14	12	9	8	5	1.0
60分	48	44	16	15	12	11	7	1.2
90分	46	43	17	16	14	13	9	2.0
120分	43	40	19	17	15	14	10	2.6

溶解量 (%)

以上表1～3の結果からみれば、可溶性蛋白質との共粉砕により溶解速度を促進する場合には、実質上共粉砕される薬物と可溶性蛋白質との比には限定すべき範囲は存在しない。要は被

着能力が不足するものと思われる。

本発明者らはさらに難溶性薬物の溶解速度の低い可溶性蛋白質の添加領域において、親水性高分子物質を添加し、共粉砕することにより溶解速度が促進することを見出した。たとえば、フェニトインの含量を20%とし、ゼラチンとポリビニルビロリドンを等量添加し共粉砕を行なったところ、フェニトインの含量が20%でゼラチンのみを添加し共粉砕した物よりも著しく溶解速度が増加した。

また、フェニトインの含量を20%とし、ゼラチンとメチルセルロースを等量添加し共粉砕した物についても、フェニトイン-ゼラチン-ポリビニルビロリドンの共粉砕物と同様な結果を得た。

第3図をもって説明すると、(1)はフェニトイン1重量部とゼラチン4重量部の共粉砕物、(2)はフェニトイン1重量部とゼラチン2重量部とポリビニルビロリドン2重量部の共粉砕物、(3)はフェニトイン1重量部とゼラチン2重量

部とメチルセルロース2重量部の共粉砕物のそれぞれの溶解速度曲線である。いずれもフェニトインの含量が20%であるが、ゼラチンに更に親水性高分子物質であるポリビニルビロリドンあるいはメチルセルロースを添加して共粉砕することにより、フェニトイン-ゼラチン共粉砕物に比較し更に溶解速度が増すことが明らかになっている。同様のこととはゼラチンに限らず、他の可溶性蛋白質たるリゾチーム、アルブミンにおいても観察された。

以上より、難溶性薬物の配合量が比較的多い領域、特に限定されないが例えば難溶性薬物が20%の場合、可溶性蛋白質との共粉砕物よりも、更に親水性高分子物質を添加し共粉砕したものの方が溶解速度の促進がはかる。従って、難溶性薬物の溶解速度(規定時間内の溶解量)が同一の製剤、すなわち散剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、液剤、シロップ剤、生剤、軟膏剤、パック剤、リニメント剤、ペースト剤、トローテ剤等を製造するにあたって、可溶性蛋白質

との共粉砕物よりも更に親水性高分子物質を添加した共粉砕物の方が添加量が少なくてすみ有利な場合もある。すなわち、難溶性薬物の血中濃度を高めるばかりでなく、生物学的利用能も上昇させ、患者の服用時ならびに服用後の負担が軽減され、エネルギー的にも経済的であるなど予期し得ない効果が得られる。ここでいう親水性高分子物質とは、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられ、その添加量は可溶性蛋白質に對し特に限界はない。

要は望ましい溶解速度の改善が得られる量であれば良い。

上述した可溶性蛋白質と難溶性薬物との共粉
碎物は、適当な賦形剤、基剤、崩壊剤、結合剤
あるいは溶剤を添加混和すれば、通常の方法に
より散剤、細粒剤、カプセル剤、顆粒剤、錠剤
、トローチ剤、シロップ剤、坐剤、軟膏剤、バ
ッグ剤、リニメント剤、バスター剤等に応用する
ことができる。

900.0をとり、自動乳鉢（日陶科学製）を用い6時間共粉砕を行なった。X線回折の結果からフェニトインの結晶性のピークを示さなかつた。第8図にフェニトインとゼラチンの混合物の共粉砕前(1)と共粉砕後(2)のX線回折の測定結果を示した。

X線回折測定条件および装置

Target : Cu , Filter : Graphite
Voltage : 30KV , Current : 45mA

现代电报机 X 级回路接线

ガイガーフレックス RADIIA型
共粉碎物の溶解速度測定は以下のようにして
行なった。

内容量 1 000 ml のビーカに試験液として日本薬局方第 I 液および第 II 液を 500 ml 入れ、37 ± 1 °C に保った状態で共存物質 25.0 g を投入し、一定回転 (150 rpm) で攪拌しつつ一定時間毎にサンプリングを行ない、メンブランフィルター (富士写真フィルム製、0.22 μ) でろ過した。ろ液よりフェニトインをクロロホ

147857-26615(5)

本発明の共粉砕物の特徴を、従来の結晶セルロースとの共粉砕物に比較されれば、結晶セルロースは水に対し不溶性であるためシロップ剤、トローチ剤等に不向きであるが、本発明の共粉砕物は可溶性蛋白質を用いることによりこれらの製剤にも充分応用し得る利点がある。更に、内用剤の場合であっても、消化管からの吸収を考えた場合、共粉砕物全体が水に溶解した方が有効であると考えられ、かつ可溶性蛋白質は体内消化酵素によっても溶解が促進され、よりすみやかな薬物の溶出が期待し得る特徴を有する。

本発明でいう機械的粉碎は、ポールミル、ハンマーミル、振動ミル、らいかい機、自動乳鉢および他形式の粉碎あるいは摩碎機を用いて乾式あるいは湿式共粉碎することができる。

以下に実施例をもって本発明を説明する。

实验例 1

抗テンカン葉のフェニトイイン（日本薬局方規格品）100mgとゼラチン（官能化学製）

ルム抽出し、ガスクロマトグラフィー（島津ガスクロマトグラフ4日目型）により定量した。
測定条件は以下の通り。

カラム: 3% OV-17a on Chromosorb
W-AW-DMS

カラム温度: 110~230°C,
昇温分析(10°C/min)

输出温度：250℃

検出器：アルカリ性イオン化検出器

キャリヤガス：窒素 40 ml/min

H₂ 浓度: 2.2 ml/min

air 流量: 400 ml/min

その結果を図3、図4および図5に

た。ズミニト1シと結婚させヨース(1:1)

の共粉体物も同条件で製造し、その溶解速度も同様に測定し示した。

實例 2

フェニトイン(実施例1と同じもの)200
mg, ゼラチン(実施例1と同じもの)600mg

特開昭57-26615(6)

本実験局方規格品) 100%とゼラチン(実施例1と同じもの)900%を自動乳鉢を用い6時間共粉砕を行なった。この共粉砕物について溶解速度測定を実施例1と同様な方法で行ないその結果を第3図に示した。

およびポリビニルピロリドン(Badische Aoi Lip and Soda-Fabrik AG製、K-90)400%を自動乳鉢を用い6時間共粉砕を行なつた。この共粉砕物について溶解速度測定を実施例1と同様な方法で行ないその結果を第3図に示した。

あわせてフェニトイイン-ゼラチン(1:4)の共粉砕物についても結果を示した。

実施例3

フェニトイイン(実施例1と同じもの)200%、ゼラチン(実施例1と同じもの)400%およびノアルセルロース(信越化学製メトローメスM400)400%を自動乳鉢を用い6時間共粉砕を行なつた。この共粉砕物について溶解速度測定を実施例1と同様な方法で行なつた結果を第3図に示す。

実施例4

サルファ剤であるスルフィソキサゾール(日

す。

なお、スルフィソキサゾール-結晶セルロース(1:9)共粉砕物、スルフィソキサゾール単独粉砕物のそれぞれの溶解速度を合せて図示する。

実施例5

3-メチル-3-[4-(1-オキソ-2-イソイントリニル)フェニル]ビルピン酸アミド(以下MIPと記す、出願人合成品)100%とゼラチン(実施例1と同じもの)900%を自動乳鉢を用い6時間共粉砕を行なつた。この共粉砕物については、X線回散の結果、結晶性のピークはみられなかつた。第9図にその結果を示す。このものの溶解速度測定は以下のようにして行なつた。

内容量1,000mlのビーカに日本薬局方規定500mlを入れ、37±0.5°Cに保ち上記共粉砕物を投入し、一定速度(150rpm)にて攪拌を行ない、一定時間毎にサンプリングを行

示差走査熱量計の測定条件および装置

Temp. Rate: 10°C/min

Range: 4 mCal/sec

理学電機製TG-DSC標準型

共粉砕物の溶解速度測定は以下の ~~ように~~ ようにして行なつた。

内容量500mlのビーカを用い、試験管として精製水250mlを入れ、37±1°Cに保ちながら共粉砕物50%を投入し、150rpmで攪拌し、一定時間毎にサンプリングを行ない、サンプランフィルター(実施例1と同じもの)でろ過、ろ液を10倍に精製水で希釈し、分光光度計(日立製124型)を用い260nmにおける吸光度を測定した。その結果を第4図に示

なつた。サンプリング液はサンプランフィルター(実施例1と同じもの)を用いろ過し、ろ液をクロロホルム抽出し、分光光度計(日立製124型)を用い274nmにおける吸光度を測定した。その結果を第5図に示す。

なお合せてMIP単独粉砕物の溶解速度を図示する。

実施例6

フェニトイイン(実施例1と同じもの)100%と塩化リゾチーム(長東産業製)900%を自動乳鉢を用い6時間共粉砕を行なつた。この共粉砕物については、X線回散の結果、結晶性のピークを示さなかつた。また、溶解速度測定は実施例1と同様の方法で行ない、第5図の結果を得た。

実施例7

MIP(実施例5と同じもの)100%と塩化リゾチーム(実施例6と同じもの)900%

を自動乳鉢を用い 6 時間共粉砕を行なった。このものについては各種投与濃度の結果、非晶化が進行しており、その溶解速度測定は実施例 5 と同様に行ない第 5 図の結果を得た。

次に上記実施例で得られた共粉砕物の血中濃度測定を記す。

投与前一夜絶食させたビーグル犬に、体重 22kg のフェニトイン 1.5g になるよう共粉砕物あるいは单粉砕物をオブラーに包み、経口投与した。投与後一定時間毎に採血し、血清 1.0ml について Flash-heater methylation を用いたガスクロマトグラフィー法に従いフェニトインの未変化体の定量を行なった。なお、検出器にはアルカリ炎イオン化検出器を使用した。なお測定条件は実施例 1 の測定条件と同じである。その結果を第 6 図に示す。

同様の血中濃度測定を、ビーグル犬を用い MIP の共粉砕物について行ない、第 7 図の結果を得た。

6. 図面の簡単な説明

第 1 図～第 5 図は各共粉砕物の溶解速度測定の結果を図式化したものであり、第 6 図～第 7 図は共粉砕物の血中濃度^{測定}の結果である。
また、第 8 図～第 9 図は X 線回転図を表わす。

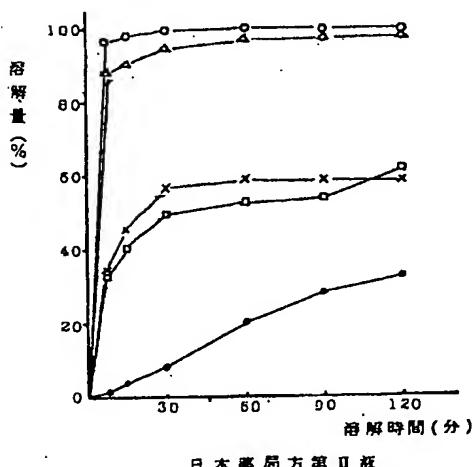
特許出願人

グレラン製薬株式会社

代理人

弁護士 草間 政

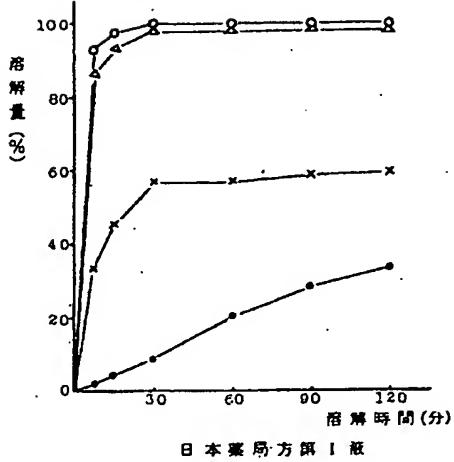
第 1 図



日本薬局方第Ⅱ版

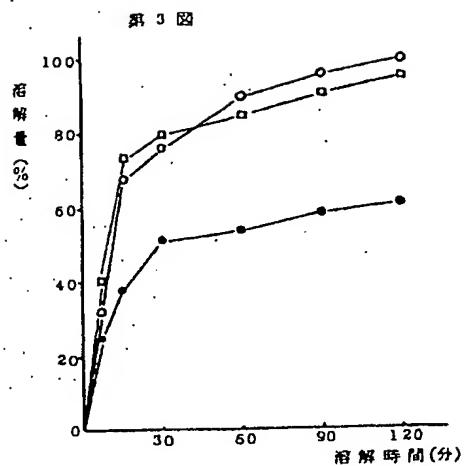
- (1) - ● - フェニトイン単独粉砕物
- (2) - □ - フェニトイン:結晶セルロース = 1 : 9
- (3) - ▲ - フェニトイン:ゼラチン B = 1 : 9
- (4) - ◆ - フェニトイン:ゼラチン A = 1 : 9
- (5) - ○ - フェニトイン:ゼラチン B = 1 : 4

第 2 図

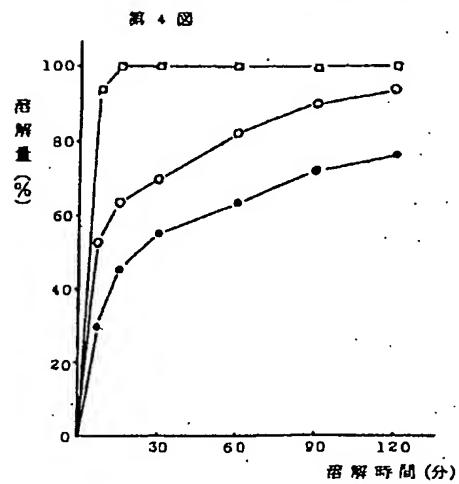


日本薬局方第Ⅰ版

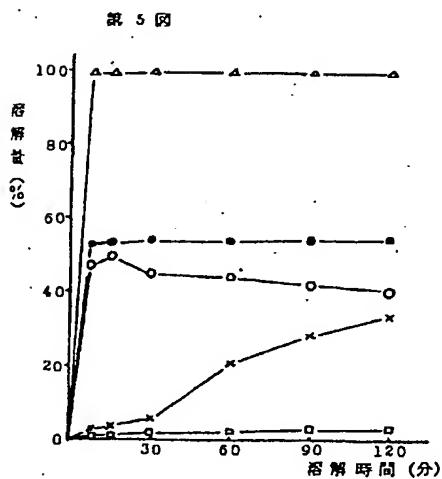
- (1) - ● - フェニトイン単独粉砕物
- (2) - □ - フェニトイン:結晶セルロース = 1 : 9
- (3) - ▲ - フェニトイン:ゼラチン B = 1 : 9
- (4) - ◆ - フェニトイン:ゼラチン A = 1 : 9



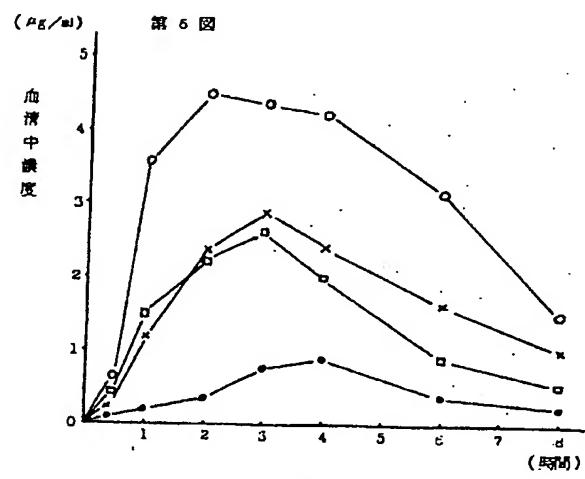
(1) -●- フェニトイントイン:ゼラチン = 1 : 4
(2) -○- フェニトイントイン:ゼラチン:ポリビニルビロドン
= 1 : 2 : 2
(3) -△- フェニトイントイン:ゼラチン:メチルセルロース
= 1 : 2 : 2



(1) -●- スルファイソキサゾール単独粉砕
(2) -○- スルファイソキサゾール:結晶セルロース = 1 : 9
(3) -△- スルファイソキサゾール:ゼラチン = 1 : 9

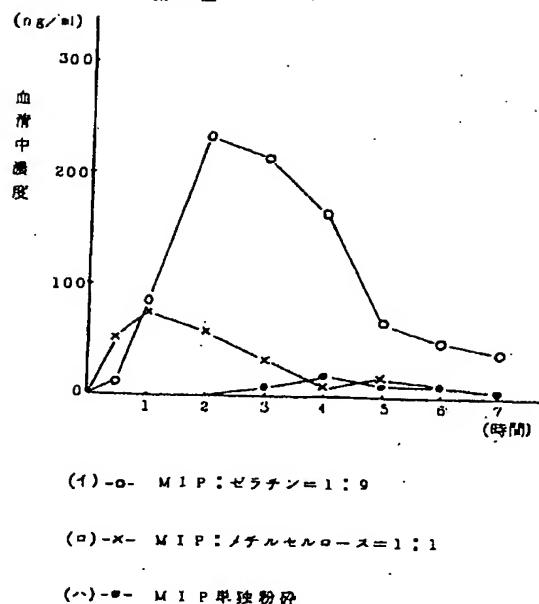


(1) -○- MIP:ゼラチン = 1 : 9
(2) -●- MIP:塩化リゾチーム = 1 : 9
(3) -△- MIP単独粉砕
(4) -×- フェニトイントイン:塩化リゾチーム = 1 : 9
(5) -□- フェニトイントイン単独粉砕



(1) -○- フェニトイントイン:ゼラチンB = 1 : 9
(2) -×- フェニトイントイン:結晶セルロース = 1 : 9
(3) -△- フェニトイントイン:ゼラチンB = 1 : 4
(4) -□- フェニトイントイン単独粉砕
(5) -■- フェニトイントイン単独結晶

第 7 図



(1) -○- M I P : ゼラチン = 1 : 9

(2) -×- M I P : メチルセルロース = 1 : 1

(3) -●- M I P 単独粉碎物

第 9 図

第 8 図

